DR. FRIEDRICH LEMBERGER

Klimakterium und Hypertonie.

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Schittenhelm.

Klimakterium und Hypertonie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fritz Lemberger, München.

1938

Buch- und Verlagsdruckerei Peter Schrott, Furth i. Wald.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Professor Dr. Schittenhelm.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. November 1938.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meiner lb. Mutter!

Übersichtsangabe.

1. Das Klimakterium, seine Ursache u. Auswirkung S. 5

2. Ursachen der Hypertonie S. 7

3. Klimakterium und Hypertonie S. 10

4. Behandlung der Hypertonie im Klimakterium S. 14

Zusammenfassung S. 21

Das Klimakterium, seine Ursache und Auswirkung.

Unter Klimakterium versteht man den Übergang vom geschlechtsfähigem Alter zur Matronenzeit. Schon lange ist bekannt, daß die Wechseljahre durch das Erlöschen der Ovarialfunktion bedingt sind. Dieses Erlöschen der Ovarialfunktion hat eine Umstellung des gesamten Organismus in all seinen Funktionen zur Folge. Mannigfach sind deswegen die Störungen, die durch die Einstellung dieser hormonalen Drüsen entstehen. Durch einen allmählichen Ausfall der Ovarialhormone, meist in den Jahren von 45-53, kommt es zu den bekannten klimakterischen Erscheinungen, wie plötzliches Altern, Unregelmäßigkeit des Menstruationsablaufs, Geistesstörungen, Wallungen, Absterben der Hände und Füsse, Unruhe, Kribbeln der Hände. Dieser klimakterische Syptomenkomplex wird nicht allein durch die Unterfunktion des Ovariums hervorgerufen, zweifellos kommen auch die Störungen der anderen innersekretorischen Drüsen in Frage, da der Ausfall der einen Drüse eine Veränderung innerhalb der Funktion der anderen Drüsen bewirkt. Man kann also sagen, daß durch das Klimakterium das Zusammenspiel der Drüsen gestört wird. (Disharmonie) Ein Teil der Drüsen wird in ihrer Funktion gesteigert, der andere Teil in seiner Funktion gehemmt. Diese Dysfunktion kommt durch das anschließende Greisenalter wieder zur Harmonie. Die Ausfallserscheinungen, die in ihrer Qualität und Quantität so sehr verschieden sind, müssen also auf die Disharmonie des endocrinen Systems zurückgeführt werden. Sicher spielt hier auch die Vererbung der Konstitution eine Rolle. Nach Eymer ist es auffällig, daß alle, als klimakterisch bekannten Erscheinungen, allerdings meist in sehr abgeschwächter Form in der Pubertät und besonders bei oder vor der Menstruation und in der Gravidität wahrgenommen werden können, d. h. in Zeitabschnitten im Leben der Frau, in denen auch eine veränderte Ovarialfunktion angenommen werden muß.

Nach Siegert wäre für die Hypophyse eine für das Klimakterium charakteristische Funktionsänderung festzustellen, nämlich eine Mehrausschüttung des Gonadotropenhormons des Vorderlappens. Durch das Erlöschen der Ovarialfunktion hätte das Hormon des Hypophysen-Vorderlappens keinen Angriffspunkt mehr im Ovarium und fände daher auch keinen Verbrauch, sodaß es nun in vermehrter Menge im Urin ausgeschieden wird. Ungeklärt bleibt aber hierbei die Feststellung verschiedener Untersucher (Zondeck u. a.), daß das gleiche Hormon seine luteinisierende Eigenschaft durch die klimakterische Funktions-

einstellung des Ovars verliert. Diese qualitative Veränderung des Hypophysen-Vorderlappenhormons spricht andererseits dafür, daß der im Klimakterium fortbestehenden Ausschüttung von Follikelhormon eine physiologische Aufgabe und Bedeutung im Sinne eines kompensatorischen Vorgangs zukommt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch zahlreiche andere Forscher, so Berblinger, Borak, Windholz, Zondeck, Borst, Döderlein. Im Hypophysen-Vorderlappen wird während des Klimakteriums noch ein anderes Hormon gebildet, das sogenannte thyreotrope Hormon. Die vermehrte Ausschüttung des Thyreotropenhormons hat, wie Schittenhelm und Eisler zeigen konnten, eine Steigerung der Schilddrüsenfunktion im Sinne der Hyperthyreose zur Folge. Hierfür sprechen die Erscheinungen wie Herzklopfen, Tachycardie, Schweissausbrüche, Neigung zu Spasmen, Tremor, vasomotorische Störungen, die man im klimakterischen Alter so haufig sieht. Der Ausfall der Ovarialfunktion führt also zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Hypophyse und Schilddrüse. Gumbrecht konnte finden, daß durch die Injektion von Harn klimakterischer Frauen, bei denen typische Ausfallserscheinungen klinisch im Vordergrund der Beschwerden stehen, Veränderungen an der Schilddrüse des Testtieres ausgelöst werden, die vollkommen denen entsprechen, die man nach Verabreichung von Thyreotropenhormon zu sehen gewohnt ist. Diese Übereinstimmung legt daher die Annahme nahe, daß es sich hier um die Wirkung ein und desselben Stoffes handelt.

Ursachen der Hypertonie.

Bevor wir auf unsere eigentlichen Untersuchungen, nämlich die der klimakterischen Blutdrucksteigerung eingehen, möchten wir die Ursachen der Hypertonie anführen. Mit dem Problem der Blutdrucksteigerung beschäftigten sich schon namhafte Kliniker. Während die Nierenpathologie als die Ursache der Blutdrucksteigerung von den Autoren Romberg, J. Fischer und Savada, Herxheimer, Volhard, Bürgel und Strauss (Renin) anerkannt wird, stellen sich die Forscher Jores, Pal, Monakow, Kylin, Willer, Münzer und Seelig, O. Müller auf den Standpunkt der extrarenalen Genese und sehen die Nierenpathologie nur als eine Teilerscheinung der Hypertonie an. Fahr wertet die Hypertonie nicht als eine Krankheit, sondern nur als Symptom und unterscheidet den renalbedingten und nichtrenalbedingten Hochdruck. Nach Pal ist dauernder Hochdruck nur durch erhöhte Einstellung des Vasomotorenzentrums bedingt. Kylin betont, daß die Symptome der essentiellen Hypertonie sämtlich auf einer Störung des vegetativen Systems beruhen, deren wirkliche Ursache unbekannt ist. Die essentielle Hypertonie wäre nach seiner Ansicht genau so gut eine Konstitutionskrankheit, eine vegetative Neurose oder eine Inkretkrankheit zu nennen.

Schon lange ist bekannt, daß durch Genuß- und Stoffwechselgifte, Nikotinabusus, Kohlensäureüberladung des Blutes und durch seelische Erregungen spastische Gefäßkontraktionen ausgelöst werden, die ebenfalls zu einer kurzdauernden Hypertonie führen. In der Erschwerung des Blutabflusses aus den Arterien, der durch langdauernde Kontraktion der Arteriolen und Capillaren bedingt ist, hat man die direkte Ursache des Hypertonus zu sehen. Bei nephrogenem Hochdruck sind anfänglich die Arteriolen der Glomeruli kontrahiert und weiterhin in ihrer Wandung hypertrophisch. Arteriosklerose hat nach Friedrich von Müller nicht unbedingt Hypertonie zur Folge, jedoch hat man bei Hypertonie schon Arteriosklerose entstehen sehen (Hypercholesterinaemie). Für die Erhaltung des allgemeinen Tonus sind einerseits die Zentren im Gehirn- und Rückenmark verantwortlich zu machen (Pal, Kylin, Dicker, u. a.), die auf dem Wege der Innervation die Weite der Blutgefäße beeinflussen, Raab denkt an lokale Circulationsstörungen in den Vasomotorenzentren des Thalamus, der Corpora mammilaria und der Formatio reticularis (sog. bulbärer Hochdruck). Andererseits kommen auch die peripheren Gefäße für die Aufrechterhaltung des Tonus in Frage. (Münzer, Seelig). Westphal konnte durch Cholesterinfütterung Blutdrucksteigerungen erzielen.

Das Cholesterin spielt die Rolle eines Sensibilisators für pressorische, auf die Gefäße wirkende, Stoffe. Er konnte unter 80 Hypertoniefällen 53 Mal eine Hypercholesterinaemie nachweisen. Während beim Mann die Keimdrüsen allmählich schlechter funktionieren, so daß es nur zu einer allmählichen Hypercholesterinaemie und damit zur Arteriosklerose kommt, liegen bei Frauen die Verhältnisse anders. Das Eintreten der Menopause führt relativ plötzlich zur Funktionsstörung der Geschlechtsorgane und gleichzeitig zu Hypercholesterinaemie. Diesen Erscheinungen folgen die Arteriosklerose und die Blutdrucksteigerung. Unter den Inkreten vermag Adrenalin am stärksten Arteriosklerose zu erzeugen, denn das Adrenalin hat nicht nur eine Herz- und Gefäßwirkung, sondern es bewirkt auch eine Vermehrung des Cholesterins.

Brand und Katz konnten in einwandfreier Weise bei Pal'schen Gefäßkrisen die Gegenwart von Adrenalin im Arterienblute nachweisen. Ausserhalb des Anfalls hatte das Blut keine Adrenalinwirkung. Dagegen im Anfall hatte es die gleiche Wirkung wie Adrenalin. Man müßte dann eigentlich eine Adrenalinwirkung annehmen. Daß die Nebenniere für das Entstehen der Hypertonie von Bedeutung sein kann, dafür sprechen die von Gärtner beschriebenen Fälle von Geschwülsten der Nebenniere und Paraganglien, die mit erheblicher Hypertonie einhergingen. Er möchte aus den Gruppen der sogenannten essentiellen Hypertonien nicht nur die hypophysär, sondern die adrenalogenen Blutdrucksteigerungen herausheben.

Nach Kylin lassen die Stoffwechselstörungen die bei der essentiellen Hypertonie oft beobachtet werden, darauf schliessen, daß die Ursache eine incretorische Störung sein muß. Die essentielle Hypertonie geht oft einher mit Grundumsatzsteigerung, Blutdruckerhöhung, Fettsucht, die auf einer Übersekretion des Hypophysen-Vorderlappens beruhen. Da diese Symptome besonders auch in den Wechseljahren auftreten, also nach Abnahme der Sexualdrüsenfunktion, so stellt er die Arbeitshypothese auf, daß die Ovarien, bezw. Hoden eine Beziehung auch in rückläufiger Hinsicht zur Hypophyse hätten. Die Hypertonie müßte also durch das blutdrucksteigernde Hormon der Hypophyse bedingt sein. Kylin stützt sich dabei auf die Arbeiten von Lucke, in denen dieser, ähnlich wie Schittenhelm und Eisler für das thyreotrope Hormon, nachgewiesen hat, daß der Hypophysen-Vorderlappen ein weiteres Hormon produziert und in den Liquor abgibt, welches über das Nervensystem die Nebenniere zu vermehrter Adrenalinausschüttung bringen kann. Wenn nun die essentielle Hypertonie durch die Hyperfunktion des Hypophysen-Vorderlappens bedingt ist, dann würde auch dieses kontrainsuläre Hormon Luckes vermehrt ausgeschieden werden. Diese vermehrte Abgabe von Adrenalin führt dann zur Blutdrucksteigerung, Hyperglykämie und Grundumsatzsteigerung.

Kylin selbst fand beim Versiegen der Sexualdrüsenfunktion mit hochgradiger Hypertonietendenz eine bedeutende Zunahme der Prolanausscheidungen. Ebenso will er festgestellt haben, daß bei diesen Frauen der Prolangehalt im Liquorzerebrospinalis oft erhöht ist Kylin kam durch eine Untersuchung zur Vermutung, daß auch andere Prähypophysen-Hormone bei essentieller Hypertonie — und zwar besonders nach Aufhören der Sexualdrüsenfunktion — in übernormaler Menge abgesondert werden. In ähnlichem Sinne berichten Munk, Scherf und Brugsch, die bei Minderleistung der Geschlechtsdrüsen Blutdrucksteigerungen beobachteten. Sie denken hier an ein Überwiegen vasopressorischer Wirkungen der Hypophyse. Weiterhin ist nach den Autoren Marx, Bohn und Cushing, Fahr, Kraus, Bauer die Hypophyse als die Ursache der Hypertoniekrankheit zu erachten.

Kraus denkt an die Möglichkeit eines depressiven Einflusses des Inkretes der basophilen Zellen auf den Blutdruck. Berblinger hält die basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens für den Ursprungsort des Vasopressins, dessen Überproduktion zur Hypertonie führen soll. Bauer tritt für eine Mehrleistung der Nebennierenrinde, gesteuert von den Basophilenzellen der Hypophyse, als Ursache des Blutdrucks ein. Die Angaben und experimentellen Untersuchungen von Braun — Menendez, der nach Exstirpation der Hypophyse bei Hunden den Blutdruck im Durchschnitt von 130 auf 108 absinken sah, beweisen ebenfalls, daß die Hormone der Hypophyse für die Aufrechterhaltung des Blutdruckes von Wichtigkeit sind.

Nach Hantschmann spricht die Steigerung des Nüchternblutdruckes bei manchen Hypertonikern für eine Beteiligung der Hypophyse.

Hoffmann und Anselmino führen die Schwangerschaftshypertonie auf eine Steigerung des Hypophysen—Hinterlappens zurück.

Klimakterium und Hypertonie.

Eymer sagt: „Charakteristisch ist für viele Fälle, wenn auch lange nicht für alle im Klimakterium die Hypertonie, die wohl auf Sympathikotonus zu beziehen ist. Sie kommt seltener vor als gewöhnlich angenommen wird." Nach Siegert ergeben sich aber aus dem Verhalten des Adrenalins als blutdrucksteigerndes Hormon gewisse Beziehungen zur Ovarialtätigkeit, die Schlüsse auf das Klimakterium zulassen. Untersucht man nämlich die Nebenniere auf ihren Adrenalingehalt nach Ausfall der Ovarialfunktion (Kastration oder Roentgenbestrahlung) so ist dieser wesentlich geringer als bei Tieren mit normaler Genitalfunktion. Schon 1912 hat Schickele darauf hingewiesen, daß im Klimakterium durch den Ausfall der von ihm im Ovarium gefundenen vasodilatorischen und blutdruckherabsetzenden Substanzen und durch ein Überwiegen der Antagonisten dieser Substanzen eine Blutdruckerhöhung während des Klimakteriums entsteht. Ebenso konnte Christofoletti bei klimakterischen Frauen eine erhöhte Reaktion auf Adrenalin (Hypertonie und Tachycardie) und verminderte Kohlehydrattoleranz als Ausdruck eines erhöhten Sympathikotonus finden. Nach Angaben Schickeles findet man bei 80% aller an klimakterischen Ausfallserscheinungen leidenden Frauen eine Erhöhung des Blutdruckes

Külbs wertet die Erhöhung des Blutdruckes zur Zeit des Klimakteriums ebenfalls als eine ovarielle Ausfallserscheinung. Er berichtet über 65 im Klimakterium stehenden Frauen mit dauernder Erhöhung des Blutdruckes und von 16 Patienten mit Adipositas, die an dauernder Hypertonie litten. Kisch steht auf dem Standpunkt, daß der wesentliche Faktor weniger in dauernder Hypertonie, sondern mehr in stärkeren Blutdruckschwankungen zu sehen ist. Er berichtet über 61 Fälle, von denen 14 geringe Nierenfunktionsstörungen hatten.

Munk beobachtete bei Frauen im Klimakterium „eine nach der Art ihrer Entstehung ihrer Symptome und ihres Verlaufes klassische Form der genuinen Hypertonie." Die Ursache des klimakterischen Hochdrucks glaubt man in einem, durch den Ausfall der Ovartätigkeit bedingten und auf zentralem Wege ausgelösten, Überwiegen des Sympathikus zu sehen. Das Gleichgewicht zwischen Vagus und Sympathikus ist gestört, weshalb auch vasomotorische Störungen meist im Vordergrund stehen. Meyer konnte über 22 klimakterische Frauen mit Hypertonie berichten. Pellnar fand unter 90 klimakterischen Frauen 56 mit erhöhtem Blutdruck über 130 mm Hg.

Aschner konnte 63 Fälle mit künstlich herbeigeführter Klimax (z. B. nach Bestrahlung, Operation) angeben, die ebenfalls eine Blut-

drucksteigerung hatten. Er sieht die Hauptursache in den Menstruationstoxinen sog. Retentionsprodukten, die zur Blutdrucksteigerung führen, „die Menge und die Qualität des Blutes wirkt reizend auf die Gefäßwand und führt zur Blutdrucksteigerung."

Busch konnte etwa bei 25% seiner untersuchten Fälle (180) pathologische Blutdruckschwankungen von mehr als 15 mm Hg finden, Lehfeld bei 23% Die statistischen Untersuchungen von Griesbach zeigen ebenfalls die Hochdruckbereitschaft der Wechseljahre. Er fand folgende Werte:

Bei Männern 132, 142, 148
Bei Frauen 133, 152, 139 im 40., 50. und 60. Lebensjahr.

Straßmann fand, daß der Blutdruck bei Nichtklimakterischen im Durchschnitt 127,2 mm Hg., bei Klimakterischen dagegen 144,2 beträgt. Im Gegensatz zu diesen Forschern stehen die Angaben von Dubois, Walthard, Mosbacher und Meyer, die bei kastrierten Frauen beinahe gleich oft Blutdrucksenkung wie Blutdrucksteigerung sahen. Straßmann konnte experimentell beweisen, daß bei Kastrierten der Blutdruck 6 Wochen um 30 — 40 mm Hg. steigt und ein Jahr diesen Druck beibehält. Zu gleichen Ergebnissen kam er nach Bestrahlung der Ovarien, allerdings nur, wenn die Ovarialdosis um ein bedeutendes überschritten wurde. Diese Ergebnisse können allerdings von Wollmershauser nicht bestätigt werden, der nach Strahlenkastration bei 75% eine Blutdrucksenkung beobachtete und denkt, daß diese durch Herabsetzung des Tonus in den kleineren Gefäßen, die eine Erweiterung des Lumens bewirkt, zustande kommt. Ebenso warnen bei der Diagnose der klimakterischen Hypertonie die Forscher Wiesel, Schlesinger, Kisch u. a. zur Vorsicht. Gerade sie haben im Klimakterium genug Fälle mit erhöhter Sympathikuserregbarkeit gesehen, ohne daß eine Blutdrucksteigerung zu beobachten wäre.

Tabelle I (Ambulatorium der II. Medizinischen Klinik)

	1935	1934	Insgesamt	%
Behandlungsfälle i. Ambul.	1950	1800	3750	
Frauen mit klimakterischen Beschw.	46	39	85	2,2 %
Davon Frauen mit Blutdrucksteigerung über 140	24	29	53	61,2 %
Frauen ohne Hypertonie mit klimakterischen Beschwerden.	22	10	32	38,8 %

Da es ausserordentlich schwierig ist das Klimakterium zeitlich abzugrenzen, wurde als Beginn des Klimakteriums das 45. Lebensjahr angenommen. Die Menses mußten entweder schon längere Zeit erloschen oder deutliche klimakterische Symptome wie Wallungen u. a. erkennbar sein. Frauen mit Hochdruck, deren Urin bei der Untersuchung Formbestandteile wie Albumen, Zylinder, Erythrocyten und Leucocyten im Sinne einer Nierenerkrankung zeigte, wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt. Die Blutdruckwerte wurden öfters gemessen, bei Differenzen der verschiedenen Messungen der Mittelwert angenommen. Als abgeschlossen wurde das Klimakterium dann angesehen, wenn die klimakterischen Symptome erloschen waren, in der Regel mit dem 54. Lebensjahr. Die Tabelle I ergibt: Von den Behandlungsfällen waren 2,2% der Aufnahmen Frauen mit klimakterischen Beschwerden.

61,2% der in Behandlung gewesenen klimakterischen Frauen hatte eine Hypertonie. Schickele veranschlagt die Zahl der an klimakterischen Beschwerden leidenden Frauen, in der natürlichen wie in der künstlichen Menopause, auf etwas über 50%. Unter diesen sollen 80% ausserdem erhöhten Blutdruck aufweisen. Bei 2 Frauen im Klimakterium konnte eine Hypotonie von 95/45 bezw. von 100/60 festgestellt werden. Fälle von Hypotonie haben auch bereits Curschmann und Wiesel angegeben, Munk ist der Ansicht, daß die anfänglich reversiblen alterativen Vorgänge an den Gefäßen zunächst eine vorübergehende Erhöhung des Blutdruckes bewirken. Durch die starke Inanspruchnahme der Gefäßwände kann es zu irreversiblen Schädigungen (Hyaline Degeneration) und permanenter Hypertonie kommen. Dieser Ansicht schließt sich auch Schroeder an.

25 Frauen, die in den Jahren 1934 und 1935 im Ambulatorium der II. Medizinischen Klinik wegen klimakterischer Beschwerden in Behandlung waren, und damals auch einen Hochdruck ohne nachweisbare Ursache hatten, wurden 3 bezw. 4 Jahre später, also im Jahre 1938 unter den gleichen Versuchsbedingungen — gleicher Blutdruckmessapparat nach Riva-Rocci mit breiter Armmanschette, die Kranke war in sitzender Stellung—nachgemessen. Die Blutdruckwerte wurden öfters kontrolliert, ebenso wurde der Urin untersucht. Da man annimmt, daß die Wechseljahre in der Regel nur 2 — 2½ Jahre dauern, so konnte man nach 3 bezw. 4 Jahren das Klimakterium als sicher abgeschlossen erachten. Das Durchschnittsalter der Frauen im Klimakterium war 50 Jahre, das Durchschnittsalter bei der Kontrolluntersuchung war 53 bezw. 54 Jahre.

Tabelle II (Ambulatorium der II. Medizinischen Klinik)

Namen	1935 RR	1938 RR	Urinbefund
1. St. K.	165/100	120/95	o. B.
2. E. K.	160/95	140/75	o. B.
3. P. H.	150/95	135/75	o. B.
4. R. H.	155/100	145/65	o. B.
5. D. A.	160/100	140/75	o. B.
6. F. M.	195/100	120/70	o. B.
7. G. E.	160/105	150/90	+
8. L. Th.	150/90	140/75	o. B.
9. W. M.	155/100	165/85	+
10. H. U.	155/100	105/70	o. B.
11. H. J.	165/100	115/75	o. B.
12. L. M.	165/100	120/70	o. B.
Namen	**1934 RR**	**1938 RR**	**Urinbefund**
1. S. M.	160/75	165/75	+
2. E. A.	160/80	120/75	o. B.
3. St. E.	160/75	130/75	o. B.
4. Sch. M.	160/100	180/120	+
5. St. K.	155/95	145/70	o. B.
6. M. M.	155/95	120/75	o. B.
7. R. S.	160/100	140/72	o. B.
8. D. M.	160/85	160/90	+
9. Sch. M.	145/70	140/70	o. B.
10. W. M.	150/90	135/75	o. B.
11. F. A.	150/100	140/70	o. B.
12. R. K.	155/95	125/75	o. B.
13. P. B.	160/100	130/70	o. B.
Mittelwert:	167/94	137/75	

Die Kontrolluntersuchung im Juli 1938 ergab einen Mittelwert von 137/75 nach abgeschlossenem Klimakterium gegenüber einem Durchschnittswert von 167/94 während des Klimakteriums in den Jahren 1934 und 1935. Einen Blutdruck über 140 mm Hg. hatten nur 7 Frauen. Bei 5 Frauen konnte im Urin Albumen und Zylinder im Sinne einer Nierenerkrankung gefunden werden.

Wenn auch das Zahlenmaterial der Tabelle II sehr klein ist, so glauben wir doch annehmen zu können, daß im Klimakterium eine deutliche Blutdruckerhöhung besteht.

Zusammenfassend kann man also sagen: Zum Zustandekommen einer Hypertonie sind, wie wir gesehen haben, viele Faktoren nötig: Umweltseinflüsse, Vererbung der Konstitution, toxische Einwirkungen, Reaktionslage des Körpers, innersekretorische Störungen. Während des Klimakteriums besteht eine deutliche Neigung zur Blutdruckerhöhung. Diese klimakterische Blutdrucksteigerung ist sicher mit dem Ausfall der Ovarialfunktion in Zusammenhang zu bringen. Die vagotonisierende Wirkung der Ovarien ist in der Literatur des öfteren schon angegeben worden. Für die Erhaltung des Gleichgewichtes zwischen Sympathikus und Vagussystem sind die Ovarien von großer Bedeutung. Da im Klimakterium die Wirkung der Ovarien eingestellt wird, treten die vasomotorischen Erscheinungen in den Vordergrund, und es kommt zur Blutdruckerhöhung.

Durch den Ausfall des Ovarialhormons, insbesondere des Follikulins werden auch die anderen innersekretorischen Drüsen in Mitleidenschaft gezogen. Viele Autoren nahmen daher im Klimakterium eine Überfunktion der Hypophyse und der Nebenniere oder auch der Schilddrüse an, die zu einer Blutdrucksteigerung führt. Wenn nicht bei allen klimakterischen Frauen Blutdrucksteigerungen beobachtet werden, so ist das noch lange nicht als Gegenbeweis zu erachten. Es leiden ja auch nicht alle Frauen gleich stark an den Wechseljahren, es ist sehr leicht möglich, daß bei diesen Frauen die innersekretorische Komponente nicht so sehr zur Auswirkung kommt oder es greifen hier die anderen innersekretorischen Drüsen vicariierend ein. „Jede Frau erlebt das Klimakterium, das ihrer Konstitution entspricht!" (Wiesel).

Behandlung der Hypertonie.

Die Therapie der Hypertoniekrankheit ist heute immer noch sehr undankbar; denn solange nicht ihre Genese klar erkannt ist, wird man auch keine wirksame Therapie betreiben können. Mannigfach sind daher die Vorschläge zur Behandlung.

Borak weist auf folgenden Weg hin:

Wenn das Ovar ausfällt, tritt bei der Thyreoidea oder der Hypophyse ein störendes Plus zu Tage, welches durch die dämpfende

Röntgenbestrahlung beseitigt wird. Da im Vordergrund der klimakterischen Störungen Zeichen des vegetativen Nervensystems wie Herzklopfen, Blutandrang nach dem Kopf, Schweiß usw. stehen, sind seit langem die verschiedensten Sedativa im Gebrauch. So vor allen Dingen Brom, Baldrian u. Hopfenpräparate. Wenn wir die klimakterische Hypertonie auf einem Ausfall der Ovarialhormone beruhen sehen, so ist die Behandlung mit Hormonen kausal begründet. Die Behandlung der klimakterischen Beschwerden durch Substitution von Eierstocksubstanz wurde von Chrobak (1889) u. Landau eingeführt. Schickele berichtete schon 1912 von Erfolgen mit Hormontherapie beim klimakterischen Hochdruck. Bei Verabreichung von Ovarium oder Corpus luteum Extrakt war er im Stande die Allgemeinerscheinungen zu bessern, den Blutdruck herunterzusetzen und endlich auch die Menstruation zu beeinflussen.

Kylin hat mehrere Fälle von essentieller Hypertonie mit einem Alkoholextrakt der Geschlechtsdrüsen behandelt und erhielt bedeutende Blutdrucksenkungen, die aber beim Aussetzen der Behandlung verschwanden. Weiter fand er, daß Frauen mit essentieller Hypertonie, die mit einem Alkoholextrakt aus Ovarials troma (nachdem alle Follikeln entfernt worden waren) behandelt hatte, eine Blutdrucksteigerung aufwiesen. Nach Kylins Untersuchungen müßte also das weibliche Ovarialhormon die blutdrucksenkende Wirkung hervorgerufen haben.

Crainicianu konnte an einem frisch herausgeschnittenen Hundeherzen die Zusammenziehung der Coronargefässe und die Erweiterung der peripheren Arterien unter dem Einfluß des Ovarialhormons zeigen. Munk empfiehlt zur Therapie der klimakterischen Hypertonie Ovarial Merk (3 Mal täglich 2 Tabletten 6 wochenlang kombiniert mit Sedativen für die Nacht: Baldrian, braus. Bromsalz u. ä.) zu geben. Er selber sagt: „Eine wesentliche Blutdrucksenkung kann man in vorgeschrittenen Fällen von dieser Therapie nicht erwarten. Der Maßstab ihrer Wirkung sind die subjektiven Angaben über das Allgemeinbefinden. Im Anfangsstadium verschwinden mit der eingetretenen Beruhigung die Gefäßkrisen und die damit verbundene Blutdrucksteigerung." Kisch konnte von 54 Fällen mit ausserordentlich schwankenden Blutdruckwerten, in 12 Fällen mit einer kombinierten Abführkur und Organotherapie eine größere Konstanz des Blutdruckverhaltens finden. Haub hat 1922 einen Fall von ovarieller Hypertonie beschrieben, der ausschließlich mit Ovarialsubstanz in Form von Ovoglandol behandelt wurde. (Jeden 2. Tag eine Injektion á 1 ccm.) Nach 3 Wochen Behandlungsdauer war der Blutdruck von 215/118 auf 140/70 RR gesunken. Schickele konnte mit Pressaft aus dem Ovar den Blutdruck längere Zeit herabsetzen. Nach Zacherl würde es sich hier nicht um eine spezifische Wirkung des Eierstockes handeln, sondern sie wäre als eine reine Peptonwirkung aufzufassen.

Wiesel hält von der Organotherapie nicht viel. Nach seiner Ansicht braucht eine klimakterische Hypertonie, solange sie sich in mäßigen Grenzen bewegt, nicht angegangen zu werden. Besonders warnt er vor der Behandlung mit Jod im Klimakterium (Jodschäden). Als vorzügliches Mittel empfiehlt er Klimasan. Stöckel sagt, daß Ovarialpräparate allein (Follikulin, Progynon, Menformon-Ovowop) oder in Verbindung mit Transannon (Ovulotransannon, Luteotransannon) besonders bei Klimakterium praecox oft von gutem Einfluß seien. Es ist sehr fraglich, ob darin eine spezifische oder lediglich eine suggestive Wirkung zu sehen ist. Nach Stukrad liegt die Schwierigkeit der Hormontherapie darin, das jeweilige Defizit an Hormonen zu erkennen. Sehr hohe Dosen sind im Klimax nicht erforderlich. Durch langsames Einfühlen und Steigern der Hormonmenge muß die Höhe der wirksamen Dosis herausgefunden werden. Liebhardt hat an mehr als 800 Kranken die hypotonische Wirkung erprobt. Seine Untersuchungen wurden abwechselnd an Männern, jungen Mädchen vor der Menarche, reifen Frauen, an durch Operation oder durch Bestrahlung kastrierten Frauen und an solchen im Klimakterium durchgeführt. Seit der Isolierung des Ovarialhormons in kristalinischer Form, sind die Nebenwirkungen, die durch die spezifischen Verunreinigungen der Präparate (Histamin, Cholin, Proteine) bedingt sind, ausgeschaltet. Liebhardt fand, daß bei Follikulin die Kurve langsam sinkt, sodaß oft in der 15. oder 20. Minute der Tiefstand erreicht wird, der längere Zeit nur mit geringen Erhöhungen bestehen bleibt. Irgend einen Einfluß des Follikulins auf die Qualität des Pulses, im Sinne der Beschleunigung oder Verlangsamung, konnte er nicht feststellen. Das Follikulin senkt in verhältnismäßig regelmäßiger Weise den niedrigen Blutdruck, aber es vermindert sehr hohen Blutdruck nicht, wenn er durch Erkrankungen der Niere, durch Arteriosklerose und andere Leiden verursacht ist, die nicht ovarialen Ursprungs sind. Durch die Wirkung des Follikulins kommt es zu einer Tonuserhöhung des Vagussystems. Die hypotonische Wirkung schwankte in den Grenzen bis zu 40 mm Hg., nur 5 blieben diesen Drucksenkungsversuchen gegenüber ausgesprochen resistent. Am deutlichsten reagierte auf Follikulin die Gruppe der ins Klimakterium übergehenden Frauen. Die Untersuchungen zeigen, daß der Blutdruck nach Follikulin um so mehr sinkt, je stärker die sowohl klinisch wie auch experimentell konstatierte Hypovarie des Eierstockes ist.

Die Zeitdauer der Blutdrucksenkung, auch nach Follikulin, variierte bei verschiedenen Frauen; im Durchschnitt betrug sie in Normalfällen 1 — 2 Stunden. In einigen Fällen hielt die Blutdrucksenkung schon nach einer einzigen Injektion 10 Tage an. Bei Frauen im Klimakterium konnte der Autor erreichen, daß in 4 wöchiger Behandlung mit Follikulin sich der Blutdruck mehrere Monate lang innerhalb niederer Grenzen hielt.

Die Wiener Forscher Steinach, Peszenik und Kun fanden folgende Wirkung der chemisch hergestellten männlichen Sexualhormone: „Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die chemisch hergestellten männlichen Wirkstoffe den erhöhten Blutdruck bei einer knappen Mehrheit der Fälle (63%) herabsetzen. Dementsprechend verminderten sich oder verschwanden auch oft die schweren subjektiven, auf die Hypertonie zurückzuführenden zerebralen Beschwerden, wie Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Reizbarkeit, Ermüdbarkeit." Eine noch bessere Wirkung erzielten diese Forscher in der kombinierten Verabreichung von männlichen u. weiblichen Sexualhormonen.

„In 8 Fällen, in welchen die wenigen in relativ kurzer Zeit verabreichten Proviron und Testoviron-Gaben allein den Blutdruck nur wenig oder gar nicht herabsetzten, konnte jedoch der verstärkende Einfluß der Kombination deutlich nachgewiesen werden."

Folgender Behandlungsplan wird von ihnen vorgeschlagen: 20—24 Injektionen innerhalb 4—6 Wochen. Zur Dosierung empfehlen sie kombinierte Ampullen mit je 5 mg Androsteronbenzoat (Proviron) und 60 mg Oestradiolbenzoat (Progynon B Oleosum) in Fällen, wo sich stärkere Einwirkungen als notwendig erweisen, sind Einzeldosen von 50 mg Testosteronpropionat angezeigt. Die hypotonische Wirkung der kombinierten Hormonzufuhr wird bis zu einer Dauer von 5, 7, 8 evt. 18 Monaten angegeben. Sie kommen zu folgendem Schluß: „Die Hormontherapie unterscheidet sich also durch ihre meist lange andauernde Wirkung wesentlich von den bei der Behandlung der Hypertonie bisher gebräuchlichen Mitteln, welche den arteriellen Tonus und Druck nur vorübergehend beeinflussen. Dies gilt ebenso für Cholin und die Papaveringruppe, wie für die Nitrokörper und Rhodan. Das Hormon schafft durch die Tonusherabsetzung ungleich günstigere Kreislaufverhältnisse. Es öffnet sich das arterielle Endgebiet, die Arterien und Capillaren, wodurch der Mehrbedarf der Muskulatur ohne besondere Beanspruchung des Herzens und der Gefäßwand gedeckt wird.

Wie Raab festgestellt hat, erzeugt die cerebrale Ischämie des Hypertonikers eine erhöhte Reflexerregbarkeit der Vasomotorenzentren. Diese wird durch Hyperämisierung gedämpft und damit die Krampfbereitschaft der Arterien beseitigt."

B u s c h empfiehlt für die medikamentöse Behandlung des Hochdruckes und der pathologischen Blutdruckschwankungen im Klimakterium Klimova. Jede Tablette Klimova enthält ausser der blutdrucksenkenden Komponente Aminosa (Extrakt aus Intima u. Media mit Abbauprodukten aus Blutbestandteilen) und 20 M. E. standartisiertes Ovarialhormon, Ovarialsubstanz entsprechend 1 g frischer Drüse und 0,015 g an eiweißgebundenes Brom. Er behandelte 24 Frauen mit physiologischer oder artifizieller Afunktion der Ovarien und Klimakterium praecox. Bei allen Fällen

konnte er eine rasche Besserung der subjektiven Beschwerden (Kältegefühl in den Extremitäten, Hitzewallungen und nächtliche Angstzustände mit unruhigen Träumen) feststellen. Besonders gut reagierten die Fälle mit artifizieller Afunktion des Ovars. Da beim Absetzen des Präparates die Wirkung rasch abklang, erscheint es gerade bei diesen Fällen nötig, die Medikation auf lange Zeit fortzusetzen. (3×2 Tabletten pro Tag. Kurdauer 1/4 Jahr.)

Scherf konnte bei einer 53 jährigen Kranken mit 30000 E. Folipex den Blutdruck von RR 220/120 auf 175/95 herabsetzen; nach einer weiteren Injektion (16 Tage nach Beginn der Behandlung) war die Kranke beschwerdefrei.

Kovanic benützte zu seinen Versuchen Progynon B Oleosum und Progynon B oleosum forte, er kommt zu dem Schluß, daß in jedem Fall von Hypertension im physiologischen-kastratiösen und Roentgen-Klimakterium nach genügender und oft wiederholter Verabreichung von Follikelhormonen eine Blutdrucksenkung dann erzielt werden kann, wenn die Hypertonie durch den Ausfall der Ovarialfunktion bedingt ist Die Behandlung versagte in keinem Fall von klimakterischen Ausfallserscheinungen. Die Blutdrucksenkung war um so größer, je höher der Blutdruck vor der Injektion war.

Brugsch gelang es bei Frauen zwischen 48 und 58 Jahren mit einem Blutdruck zwischen 150 und 220 Hg. durch Progynon zunächst peroral, sodann intramuskulär (1 mg — 10000 E. in Abständen von 2 — 4 Tagen — 3 Wochen) eine Drucksenkung auf 115/125 bezw. 140/170 Hg. herbeizuführen. Bei Männern mit arteriosklerotischen Hochdruck gelang eine Drucksenkung mit männlichen Geschlechtshormonen. Darüber hinaus war es bei Frauen in der Menopause möglich, mit Proviron oder Androsteron (1—5 mg) eine Senkung des Hochdruckes zu erzielen. Kurdauer 4 Wochen.

In der Behandlung der klimakterischen Hypertonie gibt es also mehrere Wege:

1. rein symptomatisch (Brom, Baldrian, Adenylsäuere, Acetylcholin, Klimasan, usw.
2. Die Unterfunktion der Keimdrüsen wird nicht behoben, sondern mehr die Überfunktion der sekundär beeinflußten Drüsen gedämpft (z. B. durch Röntgenbestrahlung nach Borak)
3. Das durch die Unterfunktion der Ovarien bedingte Defizit wird durch ein Hormonpräparat ersetzt.

Die Ovarialpräparate werden heute von vielen Firmen in kristallinisch reiner Form hergestellt. Wir benutzten zu unseren Versuchen Progynon B oleosum 1 mg Dihydrofollikelhormon entspricht 10000 internationalen Einheiten. 200 Mäuseeinheiten entsprechen 1000 internationalen Einheiten.

Tabelle III (II. Medizinischen Klinik)

Name	RR vor Hormonbehandlung	RR nach Hormonbehandlung	Therap. Mittel	Bemerkungen
1. G. A.	220/115	205|120	750000I.E.Progynon	Subj. Besserung
2. B. J.	220/100	160|90	100000 I. E Prog.	„ „
3. M. L.	250/140	210|115	150000 I. E. Prog.	bekam aber noch Luminal und Jodpräparate
4 F. M.	190/95	180|80	100000 I. E. Prog.	subj. Besserung
5. F. A.	185/105	130|100	Tgl. 100 M.E. Prog.	
6. E. M.	140/55	135|55	20000 M.E. Foll. Menf	Besserung des Allgemeinbefinden
7. F. B.	185/85	140|85	550000 I. E. Prog.	subj. Besserung
8. E. M.	145/80	125|90	350000 I. E. Prog.	„ „
9. H. E.	160/95	145|95	250000 I. E. Prog.	„ „
10. St. M.	160/110	120|85	150000 I. E. Prog.	
11. K. B.	160/85	135|75	200000 I. E. Prog.	subj. Besserung
12. U. K.	180/115	160|95	150000 I. E. Prog.	Besserung
13. H. K.	145/75	105|50	Prog. Tbl. 14 Tage	
14. L. B.	140/70	110|70	850000 I. E. Prog.	Vollk. Besserung
15. F. M.	125/80	110|55	90000 I. E. Prog.	Besserung d. Beschwerden
16. Sch. M.	140/85	110|70	140000 I. E. Prog.	
17. F. M.	135/75	125|70	150000 I E. Prog.	
18. B. M.	145/90	140|90	Luteoglandol	subj. Besserung
Durchschnittswert:	167|93	141/83		

Tabelle IV (II. Medizinischen Klinik)

Name	RR vor Hormonbeh.	RR nach Hormonbeh.	Therap. Mittel	Bemerkungen
1. B. A.	180|100	180|100	Prog. I. E. 300000	Nephrosklerose
2. B. M.	250|120	240|115	Eukliman	„ „
3. H. S.	220|110	220|115	400001.E.Prog.u.4Wo.langTabl.	Arteriosklerose
4. M. D.	220|115	220|115	Prog Tb.Klimasan14T.2T	Apoplexie
5. H. D.	220|115	215|115	Prog. Tabl.	Nephrosklerose
6. F. A.	210|115	210|115	Ovobrol tgl. 3 Tabl. 4 wochenlang	Nephrosklerose

In 18 Fällen (Tabelle III) von klimakterischer Hypertonie konnte durch intramuskuläre Injektion von Progynon, allerdings nur wenn die Injektion mehrere Wochen lang verabfolgt wurde, eine Blutdrucksenkung im Mittel von 26 mm Hg. erzielt werden. Vor der Behandlung war der Durchschnittswert 167/93, nach der Behandlung errechnete sich ein Wert von 141/83. Man könnte den Einwand machen, daß durch stationäre Aufnahme, durch den Einfluß der Bettruhe der Blutdruck rein physiologisch schon um diesen Wert sinken würde, in den angeführten 18 Fällen jedoch wurde fast durchwegs die Hormontherapie erst nach längerer stationärer Behandlung begonnen, die angegebenen Blutdruckwerte beziehen sich jedoch auf kurz vor der Injektion gemessene Werte. Bei diesen Fällen konnte durchwegs auch eine subjektive Besserung der Beschwerden erzielt werden.

In 6 Fällen (Tabelle IV) mit Blutdrucksteigerung konnte keine Blutdrucksenkung erzielt werden. Diese Kranken hatten aber einen Urinbefund im Sinne einer Nephrosklerose.

10 Frauen wurden ebenfalls mit hohen Progynondosen behandelt, sie hatten nur klimakterische Beschwerden ohne Hypertonie. Der Blutdruck zeigte keine Veränderung. Wir können also die Angabe Kylins nicht bestätigen, der nach Progynon in einigen Fällen eine Blutdrucksteigerung festgestellt haben will.

Zuſammenfaſſung.

Durch den Ausfall der Ovarien kommt es im Klimakterium zu einer Blutdrucksteigerung. (Tabelle I und II). In den meisten Fällen geht die Blutdrucksteigerung nach Ablauf des Klimakteriums wieder zurück, da das Gleichgewicht der innersekretorischen Drüsen wieder hergestellt wird. (Tabelle II).

Die durch das Klimakterium bedingten Hypertonien können durch die hormonale Substitutionstherapie günstig beeinflusst werden. In der Mehrzahl der Fälle wurde nicht nur eine Besserung des Blutdruckverhaltens, sondern auch eine Besserung des subjektiven Befindens (Abnahme der klimakterischen Beschwerden) erreicht. (Tabelle III).

Hypertonien auf arteriolosklerotischer Basis (fixierter Hochdruck im Sinne Vollhards) sind durch die Hormontherapie nicht zu beeinflussen. (Tabelle IV).

Durch die Hormonsubstitutionstherapie wird die Korrelationsstörung der innersekretorischen Drüsen behoben, Da diese Störung bei jeder Kranken in verschieden starkem Masse auftritt, ist eine genaue Dosierung kaum anzugeben.

Literatur.

Aschner B.: Die Konstitution der Frau und ihre Beziehung zur Geburtshilfe und Gynäkologie Bergmann Verlag 1924.

Borak: Die Behandlung klimakterischer Ausfallserscheinungen durch Röntgenbestrahlung der Hypophyse und Schilddrüse. Mchn Med. Wochschr. 1924|26.

Brugsch: Die Wirkung der Sexualhormone (Anniversary volume, scienstific contribution in honor of Joseph Hersey Pratt 1937)

Busch: Hypertension und Klimakterium Dt. Med. Wochschr. 1935|42.

Fahr Th.: Ursachen und Folgen des Hochdrucks vom Standpunkt der Morphologie Med. Klinik 1937|36.

Eymer H.: Das Klimakterium. Kl. Wochschr. 1927|9.

Gumbrecht F.: Zentralblatt f. Gynäkologie. 1935|Nr. 23.

Hantschmann: Vasokonstriktorische wirksame Stoffe und arterieller Hochdruck. Springer: 1935|49. Band.

Jaschke Rud.: Der Klimakterische Symptomenkomplex in seinen Beziehungen zur Gesamtmedizin, praktische Ergebnisse der Geburtshilfe und Gynäkologie. Bergmann 1933.

Haub Fritz: Untersuchungen über Hypertonien im Klimakterium. Mchn Med. Wochschr. 1922|34.

Kovanic Otto: Klimakterische Hypertension. Cas. Lehr. ciskych 1937 Nr. 34.

Kylin: Praehypophyse-Sexualdrüsenfunktion und essentielle Hypertonie 1933. Die Hypertoniekrankheiten Springer 1930.

Liebhardt: Ueber den Einfluss der Ovarialhormone auf den Blutdruck. Ztbl. für Gynäkologie 1934|32.

Münk Fritz: Zur sogenannten „Hochdruckkrankheit." Med. Kl. 1937|36.
Ueber die genuine insb. die klimakterische Hypertonie. Ztschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie 1926|2.

Meyer Friedrich: Ueber die klimakterische Blutdrucksteigerung. Med Kl. 1920|27.

Raab W.: Das Hypophysen Zwischenhirnsystem und seine Störungen. Springer 1936.

Siegert F.: Das Klimakterium und seine Behandlung. Med. Kl. 1937|17.

Scherf D.: Ueber das Elektrokardiogramm bei Störungen der Ovarialtätigkeit. Kl. Wschr. 1938|2.

Schickele G.: Zur Deutung seltener Hypertonien. Med. Kl. 1912|31,

Schittenhelm u Eisler: Untersuchung der Wirkung des thyreotropen Hormon auf die Tätigkeit der Schilddrüse. Kl. Wschr. 1932|I 1093.

Steinach: } Ueber hormonale Hyperämisierung, insb. über den Einfluss der
Prescenek O.: } männlichen Sexualhormone und ihre Kombination mit weiblichen
Kun H.: } Hormon auf erhöhten Blutdruck und Hypertonus. Wiener Kl. Wschr. 1938|Nr. 3, 4 und 5.

Stöckel: Lehrbuch der Gynäkologie. Hirsch, Leipzig 1935.

Stukrad: Das weibliche Klimakterium und seine Behandlung.

Wiesel Josef: Innere Klinik des Klimakteriums, Biologie u. Pathologie des Weibes. III. Band Urban und Schwarzenberg 1924.

Zacherl Hans: Die Wechseljahre der Frau. Springer, Wien 1928.

Für die Ueberlassung des Themas und die Anregungen bei der Ausarbeitung, sowie für die Uebernahme des Referates danke ich Herrn Professor Dr. Schittenhelm herzlichst.

Lebenslauf.

Am 5. März 1912 wurde ich in Furth i. Wald (Bayer. Ostmark) als Sohn des Brauereibesitzers Josef Lemberger und dessen Ehefrau Maria, geb. Ederer geboren. In Furth i. Wald besuchte ich zunächst die Volksschule. Im Mai 1923 wurde ich in das Humanistische Gymnasium zu Amberg aufgenommen. In den Jahren 1929 — 1932 war ich im Humanistischen Gymnasium zu Straubing, das ich Ostern 1932 mit dem Reifezeugnis verließ. Im Sommer 1932 belegte ich Medizin in München. Im Sommer 1934 bestand ich das Physikum. Das 6. und 7. Semester verbrachte ich ebenfalls mit medizinischen Studien in Königsberg Preußen. Die letzten 4 klinischen Semester studierte ich wieder in München; hier bestand ich im Dezember 1937 mein medizinisches Staatsexamen. Mein praktisches Jahr begann ich auf der I. inneren Abteilung des Krankenhauses München—Schwabing, seit 1. Juli 1938 bin ich auf der Psychiatrischen Abteilung des gleichen Krankenhauses tätig. Am 27. Dezember 1938 beendige ich mein praktisches Jahr.